

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.20.011

# TREM-1 与 CIRP 在胃癌组织中的表达及其对胃癌预后的评估价值

蔡喜中, 苟 康, 李丹阳<sup>△</sup>

陕西省咸阳市中心医院普外二科, 陕西咸阳 712000

**摘 要:**目的 探讨髓样细胞触发受体-1(TREM-1)与冷诱导 RNA 结合蛋白(CIRP)在胃癌组织中的表达及其对胃癌预后的评估价值。方法 选取 2016 年 9 月至 2019 年 9 月该院收治的 108 例胃癌患者作为研究对象,收集胃癌患者的癌组织标本作为胃癌组,对应的癌旁组织标本作为癌旁组。采用免疫组织化学法检测胃癌组及癌旁组 TREM-1、CIRP 表达情况;采用  $\chi^2$  检验比较不同临床病理特征胃癌患者 TREM-1、CIRP 表达情况;采用多因素 Cox 回归分析胃癌患者预后的危险因素。结果 胃癌组 TREM-1 阳性表达率(78.70%)高于癌旁组(37.96%),差异有统计学意义( $\chi^2=36.876, P<0.05$ );胃癌组 CIRP 阳性表达率(73.15%)高于癌旁组(43.52%),差异有统计学意义( $\chi^2=19.505, P<0.05$ )。低分化、肿瘤最大径 $>5$  cm、临床分期为Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移的胃癌患者 TREM-1、CIRP 阳性表达率均高于中/高分化、肿瘤最大径 $\leq 5$  cm、临床分期为Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移的胃癌患者,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。TREM-1 阳性表达患者 3 年生存率为 41.18%,低于 TREM-1 阴性表达患者的 91.30%,差异有统计学意义( $P<0.05$ );CIRP 阳性表达患者 3 年生存率为 36.71%,低于 CIRP 阴性表达患者的 93.10%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。低分化、临床分期为Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移的胃癌患者 3 年生存率均低于中/高分化、临床分期为Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移的胃癌患者,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素 Cox 回归分析结果显示,临床分期为Ⅲ~Ⅳ期( $HR=2.425, 95\%CI:1.591\sim 3.697$ )、有淋巴结转移( $HR=2.646, 95\%CI:1.709\sim 4.096$ )、TREM-1 阳性表达( $HR=3.343, 95\%CI:2.081\sim 5.373$ )、CIRP 阳性表达( $HR=2.898, 95\%CI:1.843\sim 4.557$ )是胃癌患者生存的危险因素( $P<0.05$ )。结论 TREM-1、CIRP 在胃癌患者中均呈高表达,且与患者临床病理特征及预后密切相关,能够作为胃癌预后评估的生物学标志物,有望为胃癌提供新的治疗靶点。

**关键词:**髓样细胞触发受体-1; 冷诱导 RNA 结合蛋白; 胃癌; 预后

中图法分类号:R735.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)20-2990-06

## Expression of TREM-1 and CIRP in gastric cancer tissues and their prognostic value

CAI Xizhong, GOU Kang, LI Danyang<sup>△</sup>

The Second Department of General Surgery, Xianyang Central Hospital,  
Xianyang, Shaanxi 712000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) and cold-inducible RNA binding protein (CIRP) in gastric cancer and their prognostic value. **Methods** A total of 108 patients with gastric cancer admitted to the hospital from September 2016 to September 2019 were selected as the research objects. The cancer tissue specimens of gastric cancer patients were collected as gastric cancer group, and the corresponding paracancerous tissue specimens were used as paracancerous group. The expression of TREM-1 and CIRP in gastric cancer group and paracancerous group was detected by immunohistochemistry. Chi-square test was used to compare the relationship between the expression of TREM-1 and CIRP and the clinicopathological characteristics of gastric cancer patients. Multivariate Cox regression analysis was used to analyze the risk factors for the prognosis of gastric cancer patients. **Results** The positive expression rate of TREM-1 in gastric cancer group (78.70%) was higher than that in paracancerous group (37.96%), and the difference was statistically significant ( $\chi^2=36.876, P<0.05$ ). The positive expression rate of CIRP in gastric cancer group (73.15%) was higher than that in paracancerous group (43.52%), and the difference was statistically significant ( $\chi^2=19.505, P<0.05$ ). The positive expression rates of TREM-1 and CIRP in gastric cancer patients with low differentiation, maximum diameter of tumor $>5$  cm, clinical stage Ⅲ—Ⅳ and lymph node metastasis were higher than those in patients with medium/high differ-

entiation, maximum diameter of tumor  $\leq 5$  cm, clinical stage I – II and no lymph node metastasis, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The 3 year survival rate of patients with positive TREM-1 expression was 41.18%, which was lower than 91.30% of patients with negative TREM-1 expression, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The 3 year survival rate of CIRP positive expression patients was 36.71%, which was lower than 93.10% of CIRP negative expression patients, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The 3 year survival rate of gastric cancer patients with poor differentiation, clinical stage III – IV and lymph node metastasis were lower than those of patients with moderate/high differentiation, clinical stage I – II and no lymph node metastasis, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Multivariate Cox regression analysis showed that clinical stage III – IV ( $HR = 2.425, 95\% CI: 1.591 - 3.697$ ), lymph node metastasis ( $HR = 2.646, 95\% CI: 1.709 - 4.096$ ), TREM-1 positive expression ( $HR = 3.343, 95\% CI: 2.081 - 5.373$ ) and CIRP positive expression ( $HR = 2.898, 95\% CI: 1.843 - 4.557$ ) were risk factors for the survival of gastric cancer patients ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** TREM-1 and CIRP are highly expressed in patients with gastric cancer, and are closely related to clinicopathological characteristics and prognosis. Trem-1 and CIRP can be used as biomarkers for the prognosis evaluation of gastric cancer, and are expected to provide new therapeutic targets for gastric cancer.

**Key words:** triggering receptor expressed on myeloid cells-1; cold-induced rna-binding protein; gastric cancer; prognosis

胃癌是一种全球常见、高发的消化道恶性肿瘤, 据统计每年全球新增病例超过 100 万例, 而我国是胃癌发病的重灾区<sup>[1]</sup>。近年来, 随着诊疗技术不断革新, 我国胃癌的早期诊断率明显提高, 但部分中晚期患者预后仍不尽人意<sup>[2]</sup>。因此, 寻找一种可准确评估胃癌患者预后的生物学标志物至关重要。髓样细胞触发受体-1 (TREM-1) 是免疫球蛋白超家族成员, 被认为是炎症疾病的重要标志物, 对急性胰腺炎、脓毒症等疾病具有一定的预后评估价值<sup>[3-4]</sup>。近年来有研究发现, TREM-1 与肿瘤相关性炎症反应有关<sup>[5]</sup>。冷诱导 RNA 结合蛋白 (CIRP) 又称为异源核糖核蛋白 A18, 可参与机体的氧化应激反应、细胞增殖、肿瘤进展等过程。有研究发现, CIRP 表达上调与肝癌、乳腺癌等恶性肿瘤的预后不良有关<sup>[6-7]</sup>, 但是目前涉及到 TREM-1、CIRP 与胃癌的研究尚少。因此, 本研究主要探讨 TREM-1 与 CIRP 在胃癌组织中的表达及其对胃癌患者预后的评估价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2016 年 9 月至 2019 年 9 月本院收治的 108 例胃癌患者作为研究对象, 男 63 例, 女 45 例; 年龄 18~75 岁, 平均  $(59.73 \pm 5.46)$  岁。收集胃癌患者的癌组织标本作为胃癌组 (癌病变区域的中心, 0.5 g), 对应的癌旁组织标本作为癌旁组 (距肿瘤边缘  $> 3$  cm)。纳入标准: (1) 经病理组织活检确诊为胃癌; (2) 年龄  $\geq 18$  岁。排除标准: (1) 术前有放化疗史者; (2) 既往有胃部手术史者; (3) 肺、心、肝等器官功能异常者; (4) 认知异常或精神异常者; (5) 合并其他肿瘤者; (6) 依从性差及拒绝参与本研究者。所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。本

研究经本院医学伦理委员会审核批准。

## 1.2 方法

**1.2.1 主要试剂与仪器** 兔抗人 TREM-1 多克隆抗体 (上海科敏生物科技有限公司), 兔抗人 CIRP 多克隆抗体、羊抗兔二抗 IgG (艾美捷科技有限公司), 免疫组织化学试剂盒、DAB 显色盒 (上海尚宝生物科技有限公司), 显微镜 (上海永科光学仪器有限公司)。

**1.2.2 TREM-1、CIRP 检测** 采用免疫组织化学法检测胃癌组织及癌旁组织中 TREM-1、CIRP 表达情况, 操作流程如下: 对胃癌组织及癌旁组织标本进行常规固定 (4% 多聚甲醛)、石蜡包埋、切片 ( $4 \mu m$ )、脱蜡 (二甲苯)、脱水 (不同梯度的乙醇) 处理后, 在高压、高温环境内加入柠檬酸钠溶液进行抗原修复, 恢复正常温度后, 加入磷酸盐缓冲液 (PBS) 冲洗 3 次 (每次 5 min), 随后加入 5% 山羊血清抗体进行封闭, 滴加兔抗人 TREM-1 多克隆抗体 (稀释比例为 1 : 500)、兔抗人 CIRP 多克隆抗体 (稀释比例为 1 : 150), 4 °C 冰箱内孵育过夜, 加入 PBS 冲洗 3 次, 加入羊抗兔二抗 IgG (稀释比例为 1 : 1 000), 37 °C 环境内孵育 30 min, PBS 冲洗 3 次, 采用 DAB 染色试剂盒进行显色, 随后进行苏木精复染、乙醇脱水、二甲苯透明及中性树胶封片, 显微镜下观察结果。结果判定<sup>[8]</sup>: 显微镜下观察到细胞质内出现棕黄色或棕褐色颗粒为阳性细胞。阳性细胞染色强度分别为无颜色 (计 0 分)、浅黄色或黄色 (计 1 分)、棕黄色 (计 2 分)、棕褐色 (计 3 分); 阳性细胞百分比评分分别为  $< 5\%$  (计 0 分)、 $5\% \sim 25\%$  (计 1 分)、 $> 25\% \sim 50\%$  (计 2 分)、 $> 50\% \sim 75\%$  (计 3 分)、 $> 75\%$  (计 4 分)。染色指数 (SI) = 阳性细胞染色强度  $\times$  阳性细胞百分比。根据

SI 得分情况分为阳性表达(SI>3 分)和阴性表达(SI≤3)。

1.2.3 预后 采用电话、门诊复查等方式对出院胃癌患者进行连续 3 年随访,记录患者的生存状况,随访截止时间为 2022 年 9 月。第 1 年每 2 个月随访 1 次,第 2、3 年每 4 个月随访 1 次,随访终止为患者死亡或随访截止。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验;采用多因素 Cox 回归分析胃癌患者预后的危险因素。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 两组 TREM-1、CIRP 表达情况比较 胃癌组 TREM-1、CIRP 阳性表达率均高于癌旁组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1、图 1、图 2。

表 1 两组 TREM-1、CIRP 表达情况比较[n(%)]

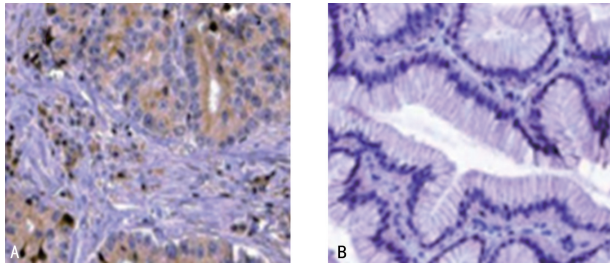
| 组别       | n   | TREM-1    |           | CIRP      |           |
|----------|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|
|          |     | 阴性        | 阳性        | 阴性        | 阳性        |
| 胃癌组      | 108 | 23(21.30) | 85(78.70) | 29(26.85) | 79(73.15) |
| 癌旁组      | 108 | 67(62.04) | 41(37.96) | 61(56.48) | 47(43.52) |
| $\chi^2$ |     | 36.876    |           | 19.505    |           |
| P        |     | <0.001    |           | <0.001    |           |

## 2.2 不同临床病理特征的胃癌患者 TREM-1、CIRP

表 2 不同临床病理特征的胃癌患者 TREM-1、CIRP 表达情况比较[n(%)]

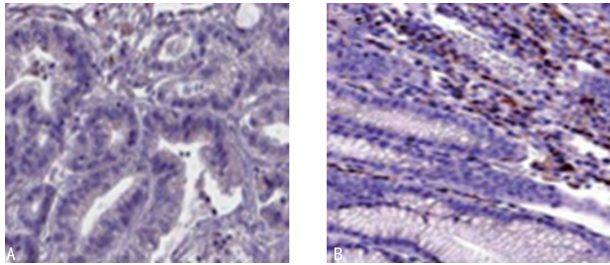
| 临床病理特征    | n  | TREM-1    |           |          |       | CIRP      |           |          |       |
|-----------|----|-----------|-----------|----------|-------|-----------|-----------|----------|-------|
|           |    | 阴性        | 阳性        | $\chi^2$ | P     | 阴性        | 阳性        | $\chi^2$ | P     |
| 性别        |    |           |           | 0.456    | 0.499 |           |           | 0.842    | 0.359 |
| 男         | 63 | 12(19.05) | 51(80.95) |          |       | 19(30.16) | 44(69.84) |          |       |
| 女         | 45 | 11(24.44) | 34(75.56) |          |       | 10(22.22) | 35(77.78) |          |       |
| 年龄(岁)     |    |           |           | 2.010    | 0.156 |           |           | 2.191    | 0.139 |
| <60       | 47 | 13(27.66) | 34(72.34) |          |       | 16(34.04) | 31(65.96) |          |       |
| ≥60       | 61 | 10(16.39) | 51(83.61) |          |       | 13(21.31) | 48(78.69) |          |       |
| 肿瘤位置      |    |           |           | 1.894    | 0.169 |           |           | 0.203    | 0.652 |
| 贲门/胃体     | 56 | 9(16.07)  | 47(83.93) |          |       | 14(25.00) | 42(75.00) |          |       |
| 胃窦/幽门     | 52 | 14(26.92) | 38(73.08) |          |       | 15(28.85) | 37(71.15) |          |       |
| Lauren 分型 |    |           |           | 0.573    | 0.426 |           |           | 0.342    | 0.564 |
| 肠型        | 76 | 16(21.05) | 60(78.95) |          |       | 20(26.32) | 56(73.68) |          |       |
| 弥漫型       | 20 | 5(25.00)  | 15(75.00) |          |       | 6(30.00)  | 14(70.00) |          |       |
| 混合型       | 12 | 2(16.67)  | 10(83.33) |          |       | 3(25.00)  | 9(75.00)  |          |       |
| 分化程度      |    |           |           | 6.132    | 0.013 |           |           | 6.052    | 0.014 |
| 低分化       | 43 | 4(9.30)   | 39(90.70) |          |       | 6(13.95)  | 37(86.05) |          |       |
| 中/高分化     | 65 | 19(29.23) | 46(70.77) |          |       | 23(35.38) | 42(64.62) |          |       |

表达情况比较 不同性别、年龄、肿瘤位置、Lauren 分型、浸润深度的胃癌患者 TREM-1、CIRP 表达情况比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );低分化、肿瘤最大径>5 cm、临床分期为Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移的胃癌患者 TREM-1、CIRP 阳性表达率均高于中/高分化、肿瘤最大径≤5 cm、临床分期为Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移的胃癌患者,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。



注:A 为胃癌组;B 为癌旁组。

图 1 TREM-1 在胃癌组和癌旁组中的表达情况(×400)



注:A 为胃癌组;B 为癌旁组。

图 2 CIRP 在胃癌组和癌旁组中的表达情况(×400)

| 续表 2 不同临床病理特征的胃癌患者 TREM-1、CIRP 表达情况比较[ <i>n</i> (%)] |          |           |           |          |          |           |           |          |          |
|------------------------------------------------------|----------|-----------|-----------|----------|----------|-----------|-----------|----------|----------|
| 临床病理特征                                               | <i>n</i> | TREM-1    |           |          |          | CIRP      |           |          |          |
|                                                      |          | 阴性        | 阳性        | $\chi^2$ | <i>P</i> | 阴性        | 阳性        | $\chi^2$ | <i>P</i> |
| 肿瘤最大径(cm)                                            |          |           |           | 9.459    | 0.002    |           |           | 5.250    | 0.022    |
| ≤5                                                   | 75       | 22(29.33) | 53(70.67) |          |          | 25(33.33) | 50(66.67) |          |          |
| >5                                                   | 33       | 1(3.03)   | 32(96.97) |          |          | 4(12.12)  | 29(87.88) |          |          |
| 临床分期                                                 |          |           |           | 7.085    | 0.008    |           |           | 16.002   | <0.001   |
| Ⅰ～Ⅱ期                                                 | 63       | 19(30.16) | 44(69.84) |          |          | 26(41.27) | 37(58.73) |          |          |
| Ⅲ～Ⅳ期                                                 | 45       | 4(8.89)   | 41(91.11) |          |          | 3(6.67)   | 42(93.33) |          |          |
| 浸润深度                                                 |          |           |           | 0.459    | 0.498    |           |           | 0.255    | 0.614    |
| T1～T2                                                | 59       | 14(23.73) | 45(76.27) |          |          | 17(28.81) | 42(71.19) |          |          |
| T3～T4                                                | 49       | 9(18.37)  | 40(81.63) |          |          | 12(24.49) | 37(75.51) |          |          |
| 淋巴结转移                                                |          |           |           | 6.221    | 0.012    |           |           | 6.400    | 0.011    |
| 有                                                    | 26       | 1(3.85)   | 25(96.15) |          |          | 2(7.69)   | 24(92.31) |          |          |
| 无                                                    | 82       | 22(26.83) | 60(73.17) |          |          | 27(32.93) | 55(67.07) |          |          |

**2.3 不同临床病理特征的胃癌患者 3 年生存情况比较** 108 例胃癌患者连续随访 3 年后,共有 56 例患者存活,存活率为 51.85%。低分化、临床分期为 III~IV 期、有淋巴结转移、TREM-1 阳性表达、CIRP 阳性表达胃癌患者 3 年生存率均低于中/高分化、临床分期为 I~II 期、无淋巴结转移、TREM-1 阴性表达、CIRP 阴性表达的胃癌患者,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

| 表 3 不同临床病理特征的胃癌患者 3 年生存情况比较 |          |                            |          |          |
|-----------------------------|----------|----------------------------|----------|----------|
| 因素                          | <i>n</i> | 3 年生存情况<br>[ <i>n</i> (%)] | $\chi^2$ | <i>P</i> |
| 性别                          |          |                            | 0.017    | 0.896    |
| 男                           | 63       | 33(52.38)                  |          |          |
| 女                           | 45       | 23(51.11)                  |          |          |
| 年龄(岁)                       |          |                            | 1.043    | 0.307    |
| <60                         | 47       | 27(57.45)                  |          |          |
| ≥60                         | 61       | 29(47.54)                  |          |          |
| 肿瘤位置                        |          |                            | 0.572    | 0.449    |
| 贲门/胃体                       | 56       | 31(55.36)                  |          |          |
| 胃窦/幽门                       | 52       | 25(48.08)                  |          |          |
| Lauren 分型                   |          |                            | 0.369    | 0.512    |
| 肠型                          | 76       | 39(51.32)                  |          |          |
| 弥漫型                         | 20       | 10(50.00)                  |          |          |
| 混合型                         | 12       | 7(58.33)                   |          |          |
| 分化程度                        |          |                            | 8.240    | 0.004    |
| 低分化                         | 43       | 15(34.88)                  |          |          |
| 中/高分化                       | 65       | 41(63.08)                  |          |          |
| 肿瘤最大径(cm)                   |          |                            | 0.216    | 0.642    |
| ≤5                          | 75       | 40(53.33)                  |          |          |

| 续表 3 不同临床病理特征的胃癌患者 3 年生存情况比较 |          |                            |          |          |
|------------------------------|----------|----------------------------|----------|----------|
| 因素                           | <i>n</i> | 3 年生存情况<br>[ <i>n</i> (%)] | $\chi^2$ | <i>P</i> |
| >5                           | 33       | 16(48.48)                  |          |          |
| 临床分期                         |          |                            | 23.211   | <0.001   |
| I~II期                        | 63       | 45(71.43)                  |          |          |
| III~IV期                      | 45       | 11(24.44)                  |          |          |
| 浸润深度                         |          |                            | 0.867    | 0.352    |
| T1~T2                        | 59       | 33(55.93)                  |          |          |
| T3~T4                        | 49       | 23(46.94)                  |          |          |
| 淋巴结转移                        |          |                            | 11.357   | <0.001   |
| 有                            | 26       | 6(23.08)                   |          |          |
| 无                            | 82       | 50(60.98)                  |          |          |
| TREM-1                       |          |                            | 18.220   | <0.001   |
| 阴性                           | 23       | 21(91.30)                  |          |          |
| 阳性                           | 85       | 35(41.18)                  |          |          |
| CIRP                         |          |                            | 27.023   | <0.001   |
| 阴性                           | 29       | 27(93.10)                  |          |          |
| 阳性                           | 79       | 29(36.71)                  |          |          |

**2.4 胃癌患者预后的多因素 Cox 回归分析** 赋值:临床分期(I~II期=0、III~IV期=1)、淋巴结转移(无=0、有=1)、TREM-1(阴性=0、阳性=1)、CIRP(阴性=0、阳性=1)。将胃癌患者的预后作为因变量,将表 3 中差异有统计学意义的指标作为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示,临床分期为 III~IV 期、有淋巴结转移、TREM-1 阳性表达、CIRP 阳性表达是胃癌患者生存的危险因素( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 胃癌患者预后的多因素 Cox 回归分析

| 因素                 | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | P      | HR(95%CI)          |
|--------------------|---------|-------|---------------|--------|--------------------|
| 临床分期为Ⅲ~Ⅳ期(参照:Ⅰ~Ⅱ期) | 0.886   | 0.215 | 16.982        | <0.001 | 2.425(1.591~3.697) |
| 有淋巴结转移(参照:无)       | 0.973   | 0.223 | 19.038        | <0.001 | 2.646(1.709~4.096) |
| TREM-1 阳性表达(参照:阴性) | 1.207   | 0.242 | 24.876        | <0.001 | 3.343(2.081~5.373) |
| CIRP 阳性表达(参照:阴性)   | 1.064   | 0.231 | 21.216        | <0.001 | 2.898(1.843~4.557) |

3 讨 论

胃癌是威胁我国居民健康的常见恶性肿瘤之一,其发病率和病死率分别位于恶性肿瘤的第 2、3 位<sup>[9]</sup>。早期胃癌无特异性临床症状,容易与慢性胃部疾病症状混淆,故多数患者确诊时病情较为严重,已处于中晚期,治疗效果很难达到预期目标,导致预后生存期较短<sup>[10]</sup>。因此,早期评估胃癌患者预后情况可为临床治疗提供指导。

TREM-1 属于免疫球蛋白超家族成员,其基因位于染色体 6p21-1,广泛表达于单核细胞、巨噬细胞等表面,作为炎症反应激发的相关受体,可使细胞外信号调节激酶(ERK)、磷脂酰肌醇-3 激酶等磷酸化,激活相关信号传导通路,促使白细胞介素-2、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等促炎因子水平上调,同时可与 Toll 样受体发挥协同作用,诱发炎症级联反应<sup>[11-12]</sup>。潘薇等<sup>[13]</sup>探讨了直肠癌组织的 TREM-1 表达情况,发现 TREM-1 在直肠癌组织中呈高表达,且与预后密切相关。李皖云等<sup>[14]</sup>研究发现,TREM-1 可参与癌细胞的增殖、侵袭及凋亡等过程,与肝癌的发生和发展有关。有研究发现,TREM-1 可作为评估肺癌手术效果及预后的标志物,为临床提供新的治疗靶点<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,胃癌组 TREM-1 阳性表达率高于癌旁组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );不同分化程度、肿瘤最大径、临床分期、淋巴结转移患者的 TREM-1 表达情况比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。提示 TREM-1 在胃癌患者中呈高表达,且与病情进展有关。究其原因,TREM-1 是重要的炎症反应激发受体,能够募集单核细胞、巨噬细胞,促使肿瘤微环境中炎症因子水平上调,加速肿瘤细胞的增殖、分化、侵袭过程,并且可抑制肿瘤细胞凋亡,进而参与胃癌的发生和发展。本研究结果显示,TREM-1 阳性表达患者 3 年生存率低于 TREM-1 阴性表达患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。提示 TREM-1 高表达与胃癌患者的预后不良有关,可作为评估胃癌预后的标志物。

CIRP 是冷休克蛋白家族成员之一,最初被发现于小鼠睾丸组织,在人体肝、胃、肺等多个组织器官中表达,可与 Toll 样受体 4 结合后激活核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路,增加炎症介质释放<sup>[16]</sup>。张琳梅等<sup>[17]</sup>研究发现,CIRP 在口腔鳞状细胞癌组织中呈高表达,且与较差的生存率有关。杨柳等<sup>[18]</sup>研究发现,

肾癌组织中 CIRP 表达下调,可促进肾癌细胞的增殖与迁移。LIAO 等<sup>[19]</sup>研究发现,CIRP 可通过 CT-NNB1 激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号,促进非小细胞肺癌的进展。由此可知,CIRP 具有抑癌和促癌作用,可参与肿瘤的发生和发展。本研究结果显示,胃癌组 CIRP 阳性表达率高于癌旁组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );CIRP 阳性表达与分化程度、肿瘤最大径、临床分期、淋巴结转移有关( $P<0.05$ )。提示 CIRP 高表达与胃癌的发生和发展有关。究其原因,CIRP 作为内源性促炎症介质,其过表达可使机体炎症因子水平上调,并通过 Toll 样受体介导的信号通路,活化 NF- $\kappa$ B,进而促进肿瘤新生血管形成,抑制肿瘤细胞凋亡;同时 CIRP 可通过调控 ERK、p38 信号通路,促进细胞上皮间质转化,调节肿瘤细胞的增殖与侵袭能力<sup>[20]</sup>。因此,CIRP 高表达与胃癌进展有关,下调 CIRP 表达可抑制胃癌细胞的增殖、分化、侵袭等过程。本研究结果显示,CIRP 阳性表达患者 3 年生存率低于 CIRP 阴性表达患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。由此提示 CIRP 高表达与胃癌患者的预后不良有关。本研究结果显示,临床分期为Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移、TREM-1 阳性表达、CIRP 阳性表达是胃癌患者生存的危险因素( $P<0.05$ )。由此提示 TREM-1、CIRP 过表达可增加胃癌死亡的风险,监测其表达情况可预测其预后。

综上所述,TREM-1、CIRP 在胃癌患者中均呈高表达,且与临床病理特征及预后密切相关,可作为胃癌预后评估的生物学标志物,有望为胃癌提供新的治疗靶点。

参考文献

[1] 曹毛毛,李贺,孙殿钦,等. 2000—2019 年中国胃癌流行病学趋势分析[J]. 中华消化外科杂志,2021,20(1):102-109.

[2] 郭艳绒,石蕾. 胃癌组织中 FBXO45 和 SKP1 蛋白表达及其临床预后意义[J]. 药物生物技术,2020,27(1):47-51.

[3] 云宇婷,时牛,宋洁,等. AP 患者外周血 TREM-1、MIP-1 $\alpha$ 、proBNP 的表达水平及其与病情严重程度的关系[J]. 川北医学院学报,2022,37(1):31-34.

[4] 张琪,姜利,席修明,等. 血清 TRAF-6、MCP-1、sTREM-1、IL-33 水平与脓毒症严重程度及与合并急性肾损伤关系的临床分析[J]. 现代生物医学进展,2019,19(23):

- 4440-4444.
- [5] CIONI B,ZAALBERG A,VAN BEIJNUM J R,et al. Androgen receptor signalling in macrophages promotes TREM-1-mediated prostate cancer cell line migration and invasion[J]. Nat Commun,2020,11(1):4498.
- [6] SILVA L,EGEA J,VILLANUEVA L,et al. Cold-inducible RNA binding protein as a vaccination platform to enhance immunotherapeutic responses against hepatocellular carcinoma[J]. Cancers (Basel),2020,12(11):3397.
- [7] INDACOCHEA A,GUERRERO S,UREÑA M,et al. Cold-inducible RNA binding protein promotes breast cancer cell malignancy by regulating Cystatin C levels [J]. RNA,2021,27(2):190-201.
- [8] 张月凡,张维婕,胡家骏,等. MUC5AC 和 CDX-2 在胃癌组织中的表达及其与临床病理特征及预后的相关性[J]. 临床和实验医学杂志,2020,19(21):2282-2285.
- [9] 罗文,夏红,刘芳,等. DJ-1 蛋白在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志,2021,26(3):206-209.
- [10] 肖萍,宋振宇,姚倩. 胃癌患者术后血清中 TGFBI 与复发转移的关系及其机制[J]. 现代消化及介入诊疗,2021,26(1):72-76.
- [11] CARRASCO K,BOUFENZER A,JOLLY L,et al. TREM-1 multimerization is essential for its activation on monocytes and neutrophils [J]. Cell Mol Immunol,2019,16(5):460-472.
- [12] 莫如敦,石慧,韦玲,等. 血清 TREM-1、SAA 检测在 AE-COPD 并发呼吸衰竭诊断及预后评估中的价值[J]. 中国实验诊断学,2019,23(3):453-455.
- [13] 潘薇,陈瑞,张忠涛. TREM-1 和 HMG B1 在老年直肠癌患者肿瘤组织中的表达及其与预后的关系[J]. 中国现代普通外科进展,2019,22(5):378-380.
- [14] 李皖云,张娜,欧玉荣,等. 髓样细胞触发受体-1 与肝细胞癌发生和发展的相关性[J]. 南方医科大学学报,2015,35(12):1705-1709.
- [15] 王婧超,徐翠翠,陈欣,等. 血清 sTREM-1、肺功能指数与肺癌患者术后肺部感染的关系及其预测价值研究[J]. 现代生物医学进展,2019,19(24):4690-4694.
- [16] 王玲,龚平. 冷诱导 RNA 结合蛋白在炎症和缺血-再灌注损伤中的研究进展[J]. 中华急诊医学杂志,2020,29(9):1250-1253.
- [17] 张琳梅,高岭,李少明,等. 口腔鳞状细胞癌组织 CIRP 和 TLR4 蛋白表达与患者临床病理特征及预后的关系[J]. 贵州医科大学学报,2020,45(1):91-96.
- [18] 杨柳,熊吟,余永红,等. 上调 CIRBP 基因表达抑制肾癌细胞的增殖和迁移及其可能的分子机制[J]. 肿瘤,2020,40(4):257-265.
- [19] LIAO Y,FENG J,SUN W,et al. CIRP promotes the progression of non-small cell lung cancer through activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling via CTNNB1 [J]. J Exp Clin Cancer Res,2021,40(1):275.
- [20] XU C,KE D,ZOU L,et al. Cold-induced RNA-binding protein (CIRBP) regulates the expression of Src-associated during mitosis of 68 kDa (Sam68) and extracellular signal-regulated kinases (ERK) during heat stress-induced testicular injury[J]. Reprod Fertil Dev,2020,32(18):1357-1364.
- (收稿日期:2023-02-10 修回日期:2023-07-03)
- (上接第 2989 页)
- [12] 庄寒秋,许岚,蒋艳敏,等. 妊娠期碘营养与亚临床性甲状腺功能减退症和妊娠结局的关系[J]. 医学综述,2019,25(4):728-732.
- [13] 王震文,杨芳,孙林,等. 妊娠早期孕妇亚临床甲状腺功能减退与全血微量元素相关性研究[J]. 现代预防医学,2020,47(1):62-64.
- [14] 张小勤,刘金龙,郑国华,等. 全血微量元素与妊娠早期亚临床甲状腺功能减退关系研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2018,34(9):1035-1037.
- [15] 唐翔,韩万伟,丁捷. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退女性骨密度及骨代谢生化指标分析[J]. 中国骨质疏松杂志,2017,23(12):1592-1595.
- [16] 阮琦,区淑珍. 钙、镁、铁、锌、铜、磷等微量元素变化与不良妊娠结局的相关性研究[J]. 深圳中西医结合杂志,2016,26(9):13-15.
- [17] 毛艳玲,杨进,何芳,等. 不同妊娠期亚临床甲状腺功能减退症孕妇血红蛋白水平与促甲状腺激素的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志,2018,34(6):505-508.
- [18] 杨金光,汪海瑛. 血清 apelin、FGF-21 与妊娠期合并亚临床甲状腺功能减退症孕妇脂代谢和甲状腺激素的关系[J]. 海南医学,2020,31(17):2218-2221.
- [19] 魏占超,赵志玲,孟彤,等. 妊娠期甲状腺功能减退症患者血清维生素 B12、HCY 水平变化及对妊娠结局的影响[J]. 中国计划生育学杂志,2022,30(8):1720-1725.
- [20] 蓝红英,蓝九红,孔月泉. 妊娠期甲状腺功能减退症孕妇血清 TSH 和 FT4 水平与妊娠结局的相关性[J]. 中国妇幼保健,2021,36(17):3935-3938.
- [21] 蔡梅梅,唐莉玲,李明. 血清促甲状腺激素、甲状腺过氧化物酶抗体联合指导妊娠期亚临床甲状腺功能减退症治疗及妊娠结局预测价值[J]. 中国性科学,2021,30(8):98-101.
- [22] 姜国良,王萍. 甲状腺功能减退对妊娠妇女骨代谢及骨密度的影响[J]. 安徽医药,2018,22(6):1109-1112.
- (收稿日期:2022-10-25 修回日期:2023-05-10)